19: COLESTEROL, METABOLISMO DE LIPOPROTEINAS Y HORMONAS ESTEROIDES

Colesterol: valores normales <200 mg/dL

- Esterol principal en tejidos animales
- Viene de síntesis de novo y de la dieta
- ingestión intestinal del colesterol mediada x la prote Nienmann-Pick C1-tipo1, reduce la absorción de colesterol de la dieta
- esteroles vegetales reducen la abs de colesterol de la dieta
- Componente de todas las membranas celulares
- Precursor de ácidos biliares, h esteroideas y vitD

Estructura

- Es un esterol
- Cadena hidrocarbonada ramificada de 8c unida al c17 del anillo D
- Hidrofóbico, 4 anillos carbonatados (núcleo esteroide)
- Un gpo hidroxilo en el anillo A su c3
- Un doble enlace entre c5 y c6, en el anillo B

ESTERES DE COLESTERILO:

Colesterol con un acido graso (FA) unido al c3

- Mucho más hidrófobos
- Deben transportarse como componente de las lipoproteínas o solubilizarse por medio de fosfolípidos y sales biliares en la bilis

SINTESIS

Se sintetiza mayormente en:

- Hígado
- Corteza suprarrenal
- Gónadas
- Placenta

Proviene de ACETIL COA y NADPH

- Via endergónica (pues es anabólica)
- Enzimas en citosol, REL y peroxisoma

ENZIMA LIMITANTE: HMG CoA reductasa, cataliza HMG CoA - Mevalonato

REGULACION: HMG COA REDUCTASA

ESTATINAS inhibidor reversible competitivo, por ser homólogo de la reductasa

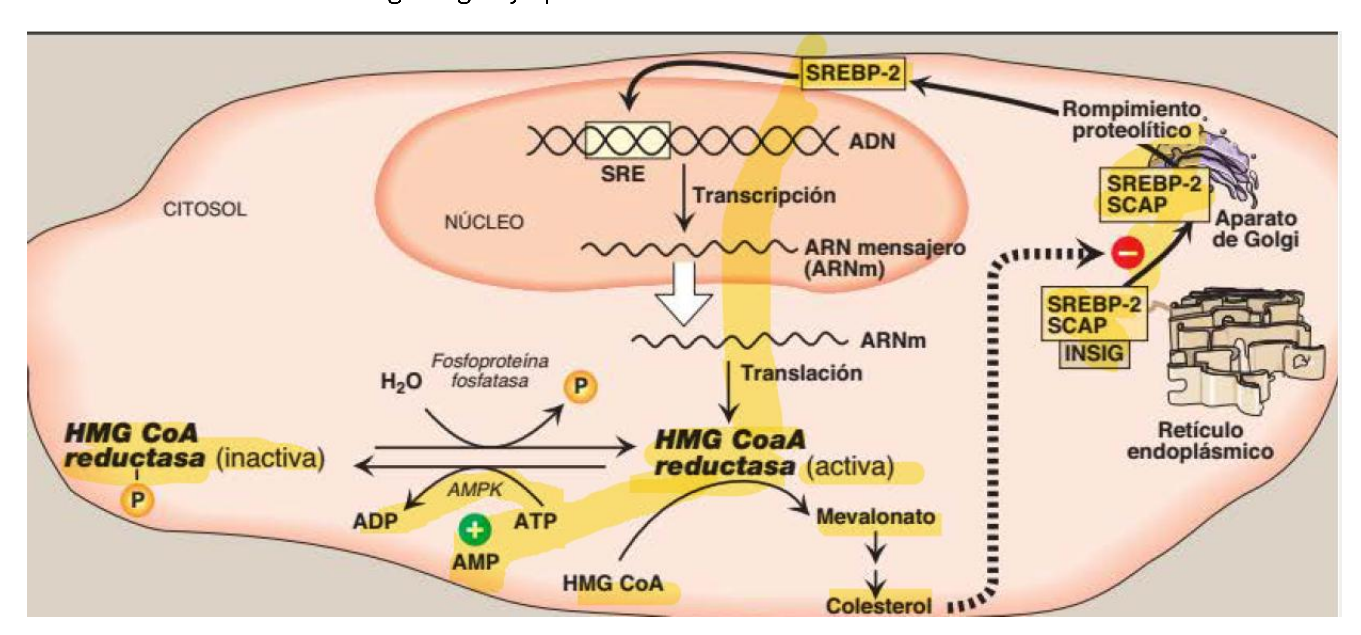
SREBP-2 ACTIVA SINTESIS DE COLESTEROLUNIENDOSE A SRE

SCAP SE UNE A INSIG Y ESTA INHIBE A SREBP-2 PARA PARAR LA SINTESIS DE COLESTEROL

EN COLESTEROL ALTO REDUCTASA SE UNE A INSING Y SE DEGRADA

Fosforilada: inactiva   Desfosforilada: activa

Insulina: activa la síntesis   glucagón y epinefrina: inhiben la síntesis

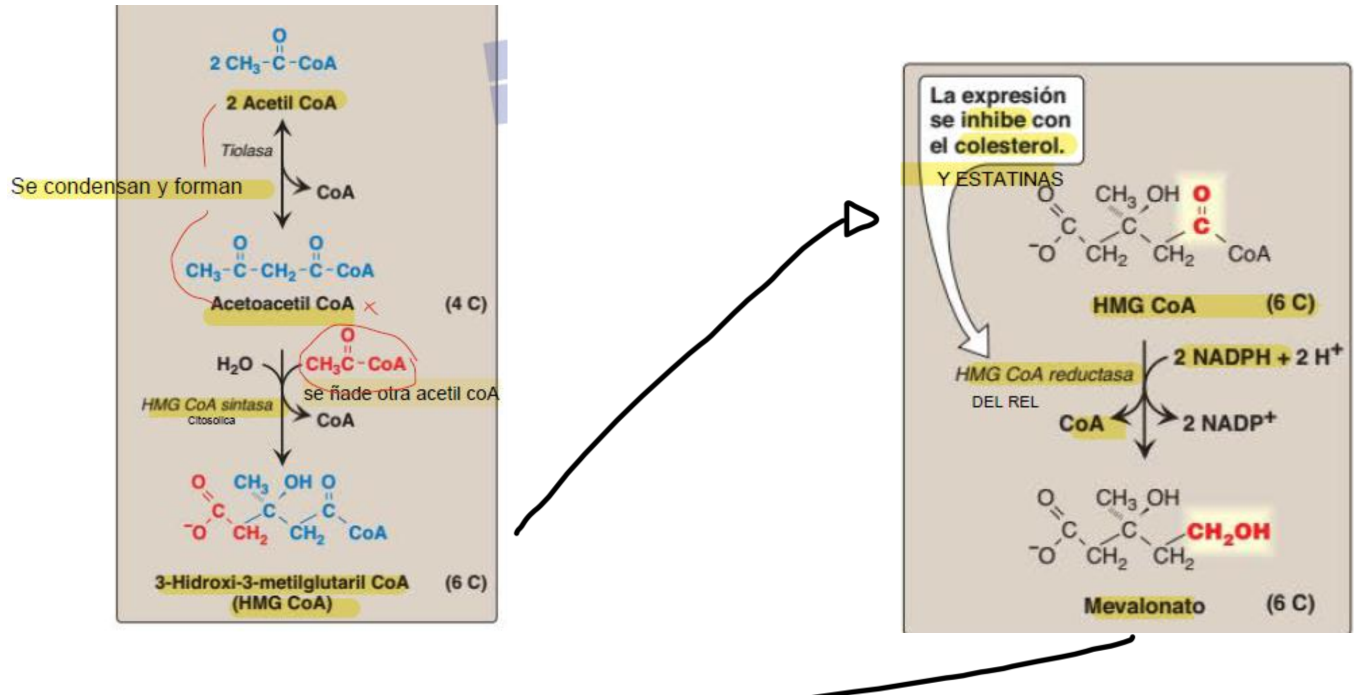


Deficiencia de sales biliares: colelitiasis

- Por disminución de ácidos biliares en bilis
- El colesterol debe ir con fosfolípidos y sales biliares cuando van hacia la bilis
- Si hay mas colesterol del que las sales biliares pueden solubilizar, el colesterol se precipita y forma cálculos biliares (colelitiasis)

Tratamiento

- Cirugía
- Ácido quenodesoxicolico vía oral, tarda años, pero se usa



Mevalonato (6 C)

ATP → ADP, +2 P, ATP → ADP

Cinasas [1]

5-Pirofosfomevalonato (6 C)

CO_2, ATP → ADP, Ⓟ

Descarboxilasa [2]

Isopentenil pirofosfato (IPP) (5 C)

[3] Isomerasa

La fosforilación de mevalonato y la presencia de pirofosfato en las estructuras subsiguientes ayudan a mantener en solución a estos compuestos insolubles en agua.

Dimetilalil pirofosfato(DPP) (5 C)

IPP, Ⓟ~Ⓟ, Sintasa [4]

Geranil pirofosfato (10 C)

IPP, Ⓟ~Ⓟ, Sintasa [5]

Farnesil pirofosfato (FPP) (15 C)

Se libera pirofosfato en cada uno de estos cuatro pasos de condensación, lo cual convierte las reacciones en irreversibles.

FPP, Ⓟ~Ⓟ, [6], NADPH + H^+, Escualeno sintasa, $NADP^+$, Ⓟ~Ⓟ

A partir del escualeno, los intermediarios en la biosíntesis de colesterol son no fosforilados y son tan hidrofóbicos que requieren una proteína intracelular transportadora de esterol para mantenerse solubles.

Escualeno (30 C)

Escualeno monooxigenasa, O_2, H_2O, NADPH + H^+, $NADP^+$, Lanosterol sintasa [7]

Lanosterol (30 C; primer esterol)

[8]

Colesterol (27 C)

DEGRADAION

- En forma de **ácidos y sales biliares**, que se van por heces o secreción de colesterol a la bilis (q luego va al intestino a ser eliminado)

ACIDOS Y SALES BILIARES

La bilis tiene: fostatidilcolina o lecitina, y sales biliares conjugadas (compuesto orgánico), se sintetiza en hígado, puede quedarse en vesícula biliar o ir de hígado a intestino (reabsorberse en íleon)

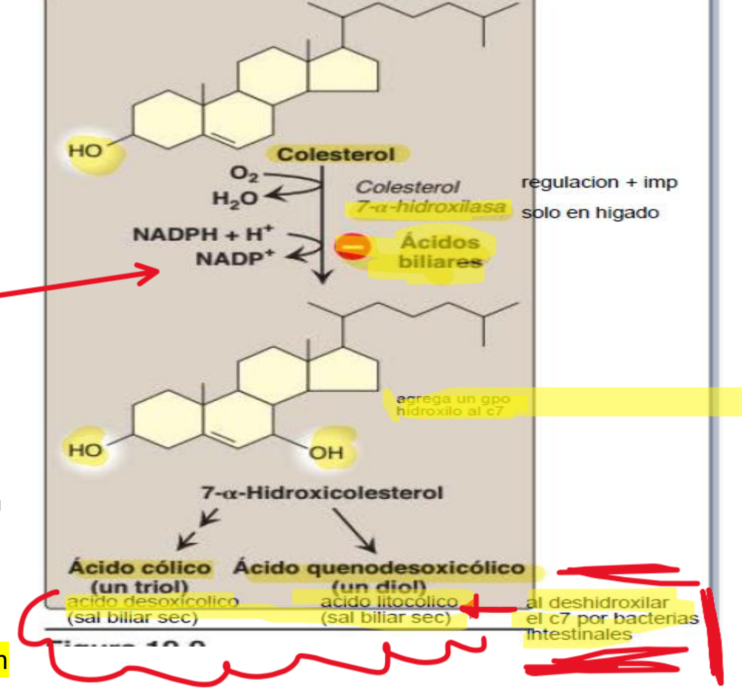
ACIDOS BILIARES : gpo hidroxilo protonado

SALES BILIARES: gpo hidroxilo desprotonado

- Tienen región polar y no polar, sirviendo como emulsificadores de TAGS para facilitar la digestión
- Tienen 24C
- Único método para excretar y disolver colesterol en la bilis

Síntesis

- En Hígado
- A acido cólico y acido quenodesoxicolico
- Por a colesterol 7 alfa hidroxilasa



Conjugación

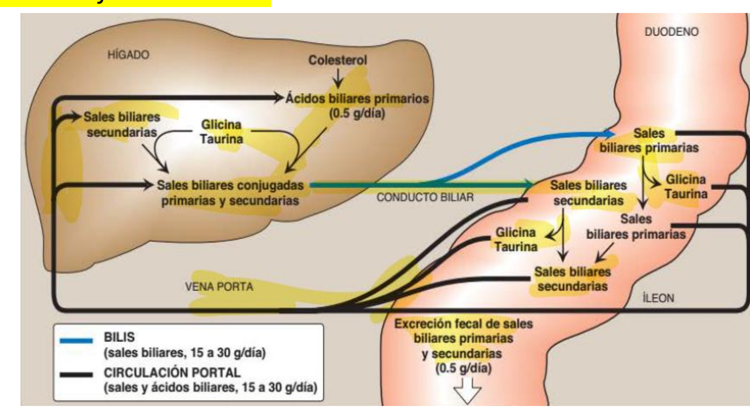
- Solo formas conjugadas están en bilis
- Se conjugan con taurina o glicina
- Tienen naturaleza anfipática incrementada
- Detergentes más efectivos

Ej. Acido glucocolico, acido taurocolico

- bacterias intestinales desconjugan y hacen sales biliares secundarias

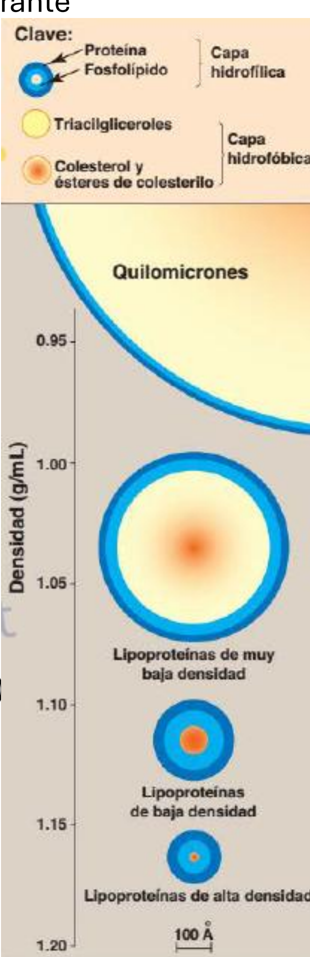
Circulación enterohepática

- El proceso continuo de secretar las sales biliares hacia la bilis, su paso a través del duodeno (ahí ,microbiotas intestinales las desconjugan y algunas se deshidroxilan a sales biliares secundarias, se recaptan en el íleon y se regresan al hígado por medio de la sangre como una mezcla de formas primarias y secundarias
- albumina sirve como transportador de estas en sangre
- Colestiramina "secuestra" y evita q se reabsorban en íleon, haciendo que se excreten (se usa en hipercolesterolemia



LIPOPROTEINAS PLASMATICAS

- Complejos de lípidos y proteínas (apolipoproteínas)
- Función: transportar sus lípidos hacia tejidos y mantenerlos solubles durante su transporte en plasma
- Menos densidades más grandes, más densidad, más pequeños

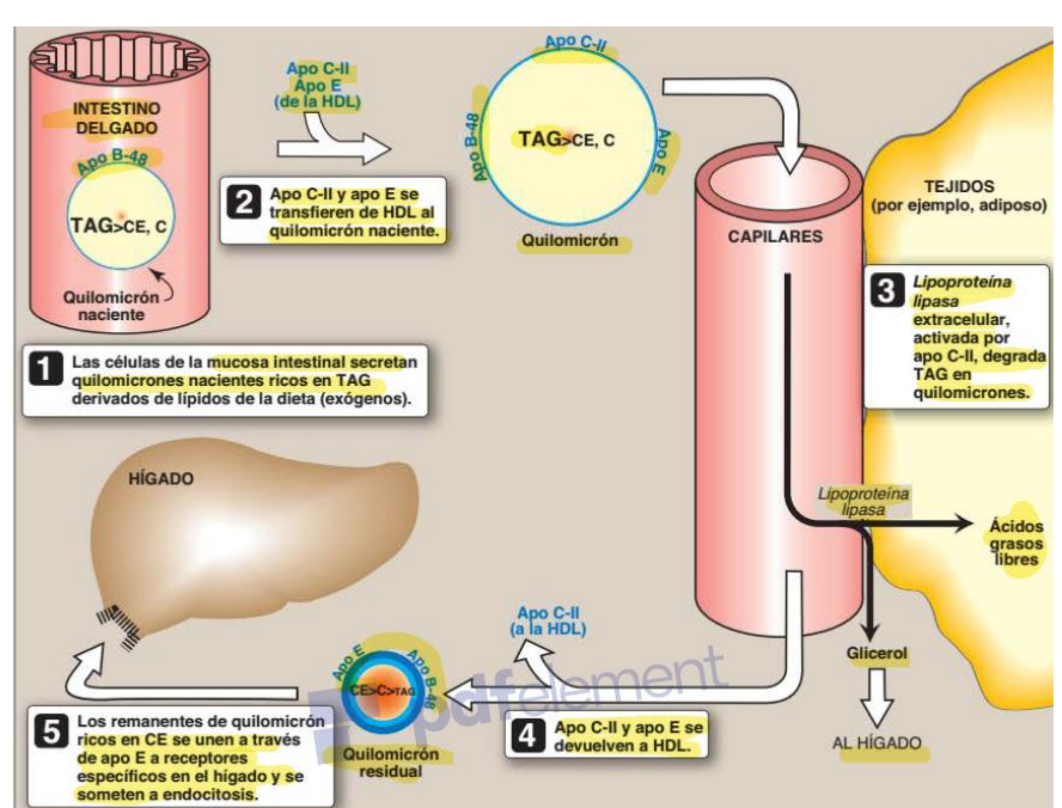


Contienen

- Centro lipídico neutro: TAGS y esteres de colesterilo
- Cubiertos de apolipoproteínas, colesterol libre, fosfolípidos

Quilomicrones

- Contienen TAGS exógenos (de la dieta)
- De intestino a periferia
- Síntesis: intestino
- Apoproteina: apob48 (quilomicrón naciente)
- Apo c-II (estimula lipoproteina lipasa)
- Apo-E (para captar quilomicrón residual en el tejido hepático)
- LPL: enzima extracelular sintetizada en tejido adiposo (insulina la activa) musculo esquelético y cardiaco (en ayuno o ejercicio de activa)



VLDL (lipoproteinas de muy baja densidad

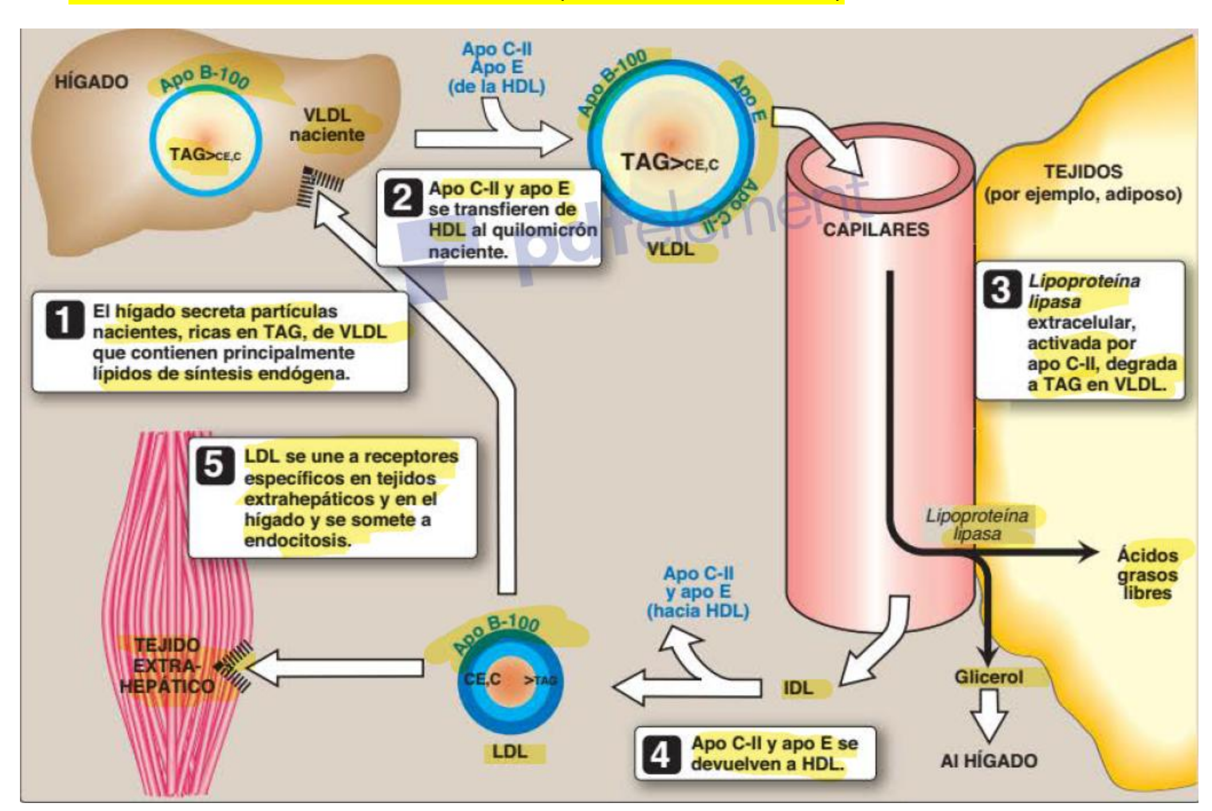
- Contienen tags endógenos (los fabrica el higado)
- De hígado a periferia
- Síntesis: higado
- Apob-100: cuando es naciente
- Apo c-II y ApoE: se las da HDL (aquí ya es VLDL maduro) y luego se van, primero la apo c-II y después apoE

IDL: lipoproteina de densidad media

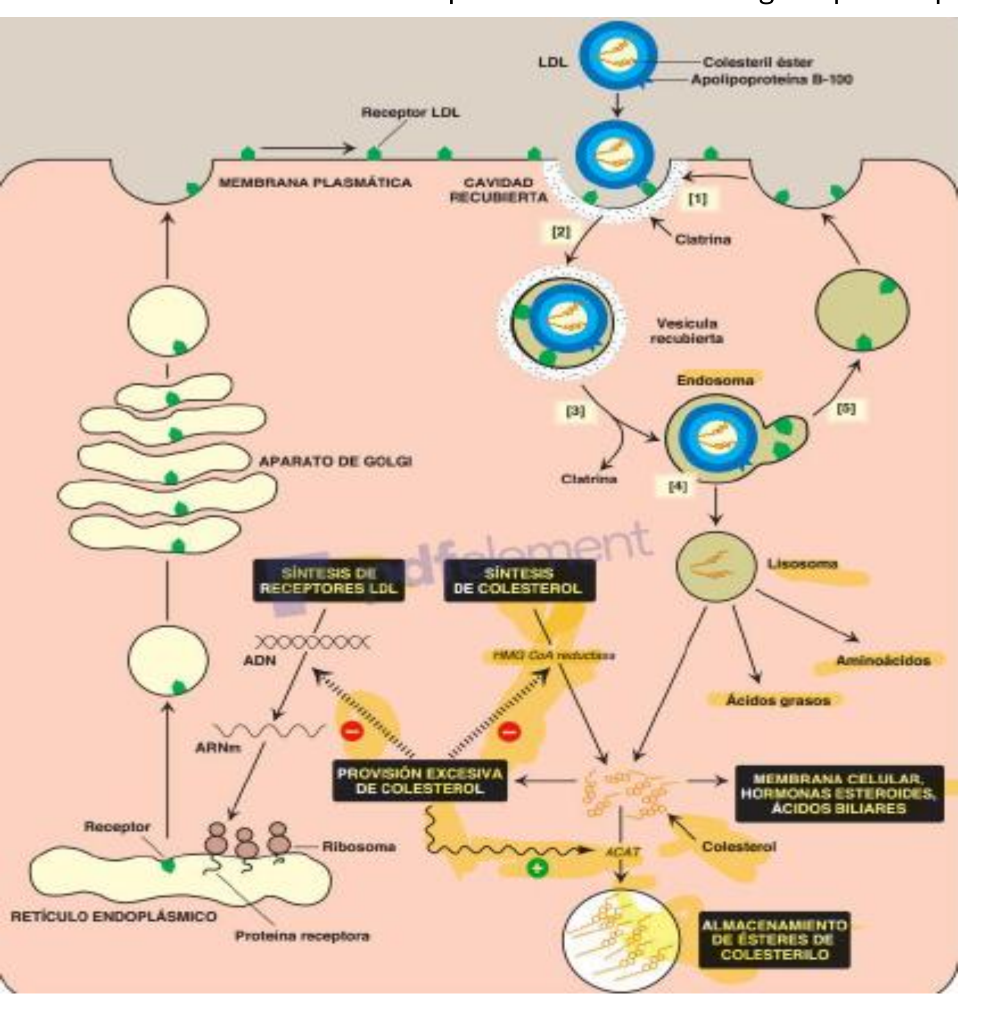
- Intermediario entre VLDL Y LDL
- Contiene apob-100 y apoE (x lo que puede ser captad por el higado)

LDL (lipoproteinas de baja densidad

- Contiene colesterol (pues ya se le quitaron los TAGS)
- Hígado a periferia
- Síntesis: higado
- Apob-100 (este es el que usa para ser endocitado, metido a la células d los tejidos de la periferia y darle colesterol para sus procesos naturales)
- Colesterol malo/ aterosclerosis (oxLDL, LDL oxidada)



Endocitosis: captación de LDL en el higado por la apob-100



- Receptores de apob-100 unen a LDL
- Se une clatrina para crear una vesícula dentro del tejido y meter LDL
- Al estar dentro se convierte en una endosoma
- Endosoma se degrada a lisosoma por enzimas digestivas (degrada sus esteres de colesterol para dejar colesterol libre)
- Ahora si las células le dan su uso al colesterol

Si ya hay mucho colesterol

- Se inhibe HMG- CoA Reductasa (la síntesis de colesterol y receptores de LDL)

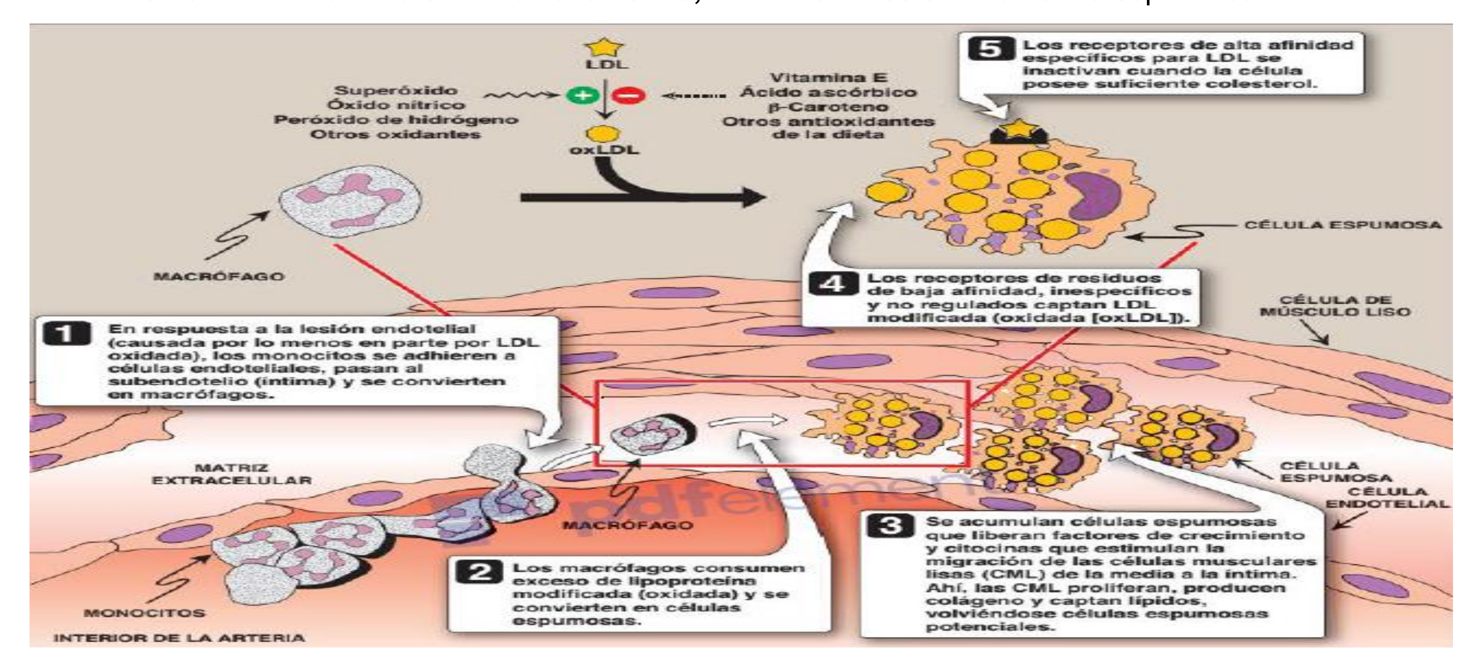
Si falta colesterol

- Se activa HMG-CoA reductasa y con ello la síntesis de colesterol y receptores de LDL

Aterosclerosis

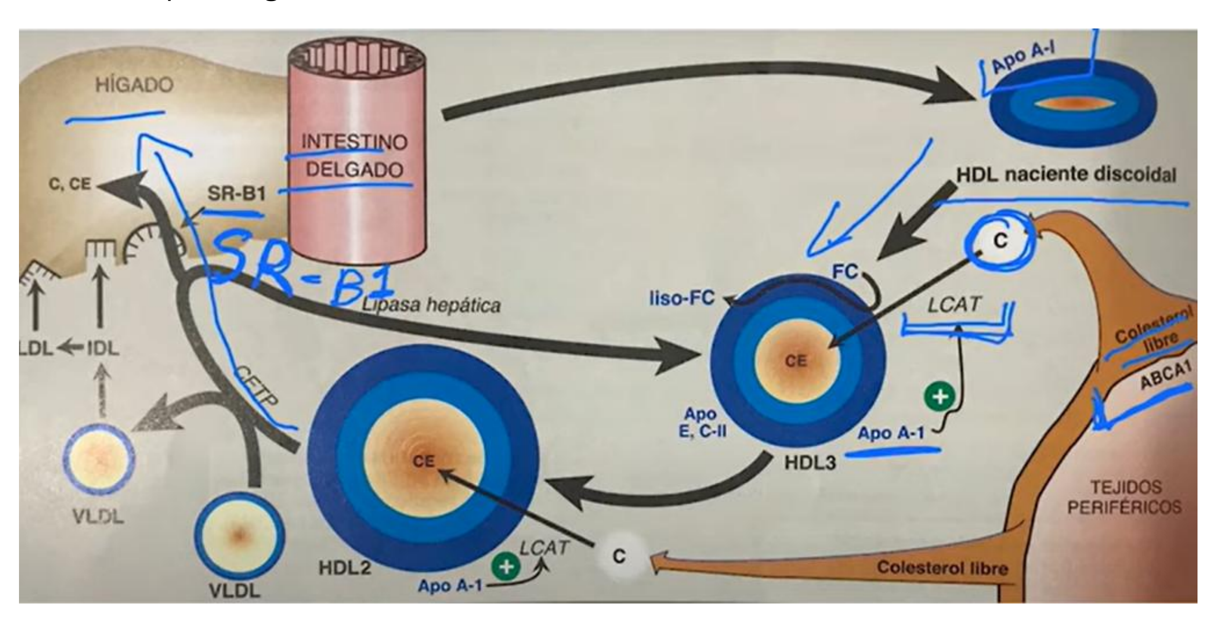
Podría haber mucho LDL a periferia y entonces se convierte a LDL oxidado (oxLDL)

oxLDL se fagocita por los macrófagos, y gracias al SR-A receptor barredor tipo A, todo este LDL oxidado va entrando a la célula, convirtiéndose en una célula espumosa



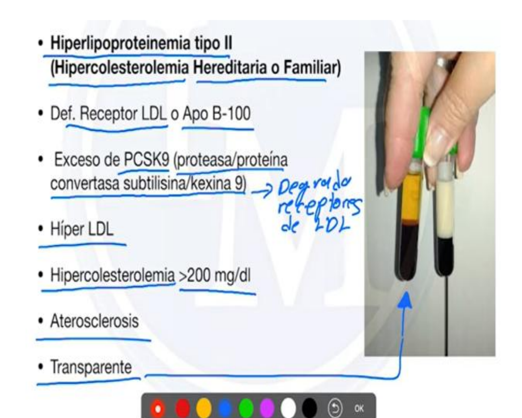
HDL (proteína de muy alta densidad)

- contiene colesterol
- de tejidos periféricos a higado “colesterol bueno”
- síntesis: higado e intestino
- apo AI (se sintetiza en higado e intestino)
- reservorio circulante de apo-CII Y apoE
- principal componente fosfolípidos (diluyen el colesterol libre d la periferia)
- LCAT o PCAT (proteína q guarda al colesterol /una vez ya disuelto/ en su interior) es lecitina o fosfatidilcolina colesterol acil transferasa, esta enzima esterifica el colesterol libre y lo guarda LA ACTIVA LA APO A-1
- ABCA-1: molécula q transporta el colesterol libre de la periferia al HDL y este a la enzima q lo esterifica
- Aumenta en presencia de ejercicio o estrógenos (es un buen protector cardiovascular)
- SR-B1: con esta proteína la HDL2 le pasa SOLO sus lípidos al higado, y después sigue en circulacion



PATOLOGIAS

- Se inhiben apoC-II o LPL (impide el metabolismo de quilomicrones)



- **Hiperlipoproteinemia tipo I (Hiperquilomicronemia Hereditaria)**
- Apo C-II o LPL
- Híper quilomicronemia
- >1000 mg/dl de TAG
- Hipertriacilglicerolemia
- Cremoso

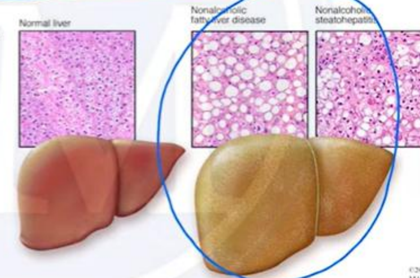


Causado por

- **Hiperlipoproteinemia tipo III (Disbetalipoproteinemia Hereditaria o enfermedad de beta ancha)**
- Apo E
- Híper IDL y remanentes de quilomicrones
- Hipercolesterolemia >200 mg/dl
- Aterosclerosis prematura
- Apo E-4 Alzheimer
- Turbio



- **Esteatosis Hepática (hígado graso)**
- Desequilibrio entre síntesis de TAG hepatico y secreción de VLDL
- Obesidad, diabetes mellitus, etc.



- **Abetalipoproteinemia**
- Defecto en MTP (proteínas de transferencia de triglicéridos microsomales)
- Incapacidad de cargar Apo B con lípidos
- Pocas VLDL y Quilomicrones
- TAG en hígado e intestino
- Baja absorción de vitaminas liposolubles



Patologías

fibrinogeno → fibrina → Degradar

- **Lipoproteína (a) o Lp(a)** semejante a LDL
- Genética
- Ácidos grasos trans
- Aumento de riesgo de cardiopatía coronaria

- **Enfermedad de Tangier**
- Def. de ABCA1
- Disminución de HDL
- Degradación de Apo A-1

CLICO ALIMENTACION-AYUNO

Estado de absorción/buena alimentación/postprandial

- De 2-4 hrs
- Hay incremento de síntesis de glucógeno, TAGS y proteínas
- Durante este periodo todos utilizan glucosa como combustible
- Respuesta metabólica de: Hígado, tejido adiposo, musculo esquelético y cerebro

Mecanismos Reguladores

1) Efectores alostéricos

Ejem

- fructosa 2-6 bifosfato ACTIVA PFK1 (glucolisis)

INHIBE fructosa 1,6 bifosfato (gluconeogénesis)

2) Modificación covalente

En estado de buena absorción la mayoría estan activas cuando estan desforforiladas. Pero hay 3 excepciones

- Lipasa sensible a hormonas (HSL)
- Glucógeno fosforilasa cinasa
- Glucógeno fosforilasa